

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1959

N°

THÈSE

598

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

DETOURBET Francis, Claude,

Né le 22 Janvier 1929, à Paris (12^e)

Ancien Externe en Premier des Hôpitaux de Paris.

Présentée et soutenue publiquement le

**A PROPOS D'UNE OBSERVATION D'INSUFFISANCE RÉNALE
REVELATRICE D'UNE MALADIE D'ADDISON.**

Président : Mr. PASTEUR VALLERY-RADOT, Professeur.

Ets. GERMAIN

9, Rue Dupuytren
PARIS-VI^e

1959

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1959

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

DETOURBET Francis, Claude,

Né le 22 Janvier 1929, à Paris (12^e)

Ancien Externe en Premier des Hôpitaux de Paris.

Présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS D'UNE OBSERVATION D'INSUFFISANCE RÉNALE REVELATRICE D'UNE MALADIE D'ADDISON.

Président : Mr. PASTEUR VALLERY-RADOT, Professeur.

Ets. GERMAIN
9, Rue Dupuytren
PARIS-VI^e
1959



Digitized by the Internet Archive
in 2026

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A.), BENARD (H.), BROCC (P.),
 BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.),
 CHAMPY (C.), CHEVALLIER (P.), DEBRE (R.),
 DONZELOT (E.), GASTINEL (P.), GUILLAIN (G.),
 HALPHEN (E.), HARVIER (P.), HAZARD (R.), HEUYER (G.),
 LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LAUBRY (C.),
 LEVY-SOLAL (E.), LHERMITTE (J.), LIAN (C.),
 LOEPER (M.), MARION (G.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.),
 MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MULON (P.),
 OLIVIER (E.), RICHT (C.), STROHL (A.), TANON (L.),
 VELTER (E.).

DOYEN : Léon BINET,
 Membre de l'Institut.

ASSESSEUR : Jean VERNE.

I.- PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie (Chaire à titre personnel)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique	REDON (H.)
(Inst. G. Roussy)	
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
(Beaujon)	SICARD (A.)
(Cochin)	QUENU (J.)
Cliniques chirurgicales (Hôtel-Dieu)	MENEGAUX (G.)
(Saint-Antoine)	GOSSET (J.)
(Salpêtrière)	MOULONGUET (P.)

MM.

Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES (F.de)
Clinique de chirurgie pleuro- pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.)
	(Broussais) GENNES (L. de)
	(Cochin) JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales	(Hôtel-Dieu) BARIETY (M.)
	(Lariboisière) SOULIÉ (P.)
	(Pitié) DREYFUS (G.)
	(St-Antoine) KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	PETIT-DUTAILLIS (D.)
	(Baudelocque) LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales	(Port-Royal) N...
	(Tarnier) VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)

MM.

Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	FEY (B.)
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène des collectivités (chaire à titre personnel)	DEPARIS (M.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOLLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (ch. à titre personnel)	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie & thérapeutique générales	GARCIN (R.)
Pharmacologie & matière médicale	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.)
Physiologie (ch. à titre personnel)	BARGETON (D.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE,
 PROFESSEURS AGREGES,
 ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

MM.

Anatomie	(CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.) GAUTHIER-VILLARS (Melle P.)
Anatomie pathologique	(pr. s. ch. BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.) NEVOT (A.), pr. s. ch.
Bactériologie	(BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.) DESGREZ (P.), pr. s. ch.
Biochimie médicale	(POLONOVSKI (J.), m. conf. SCHAPIRA (G.), m. conf.
Biologie médicale	BOURLIERE (F.), m. conf.
Carcinologie	(DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
Hématologie	(BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) COUJARD (R.), pr. s. ch.
Histologie	(MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A.)
Hygiène	(BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses	(BASTIN (R.) DUPONT (V.) DEROBERT (L.), pr. s. ch.
Médecine légale	(HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	DAVID (M.)

Neurologie	MM. LHERMITTE (F.) (GRANJON (A.) (HERVET (E.) (LE LORIER (G.) (MORIN (P.) (MUSSET (R.) (ROBEY (M.) (THOYER-ROZAT (J.) (BREGEAT (P.) (SARAUX (H.) (JUDET (R.) (RAMADIER (J.) (DEBAIN (J.)
Obstétrique	
Ophtalmologie	
Orthopédie	
Oto-rhino-laryngologie	
Parasitologie	(BRUMPT (L.C.), pr.s.ch. (CHABAUD (A.) (BARCAT (J.) (BINET (J.-P.) (CAUCHOIX (J.) (CHATELIN (C.-L.) (DUBOST (Ch.) (DUBOST (Cl.) (FAUREL (J.) (FLABEAU (F.) (GERMAIN (A.) (LAURENCE (G.), agr.per. (LORTAT-JACOB (J.-L.) (LOYGUE (J.) (MERCADIER (PERROTIN (J.) (ROBERT (H.) (THOMERET (G.) (SCHNEIDER (J.) (CROSNIER (J.) (HARTMANN (L.) (LOEPER (J.) (MAURICE (J.) (PLAS (F.) (RICHEL (G.) (AUSSANNAIRE (M.) (BOUR (H.) (BOUVIER (J.) (BOUVRAIN (Y.)
Pathologie chirurgicale	
Pathologie exotique	
Pathologie expérimentale	
Pathologie médicale	

	MM.
Pathologie médicale.....	(BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m. conf CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.), m. conf ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	(JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) (LEVY (Mlle J.), pr. s. ch.
Pharmacologie	(BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	(PARROT (J.), pr. s. ch. DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.), m. conf.
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
	(CERNEA (P.)
Stomatologie	(CHAPUT (Mme A.), m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	(CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

	MM.
	(ABOULKER (P.)
	(AMELINE (A.)
Clinique chirurgicale.....	(HUGUIER (J.)
	(LEGER (L.)
	(OLIVIER (C.)
	(PADOVANI (P.)
	(POILLEUX (F.)
	(ROUX (M.)
	(VERNE (J.-M.)
	(HAGUENEAU (J.), pr. s. ch.
	(BOUDIN (G.)
	(CONTE (M.)
Clinique médicale.....	(DOMART (A.)
	(MILLIEZ (P.)
	(PERRAULT (M.)
	(RAMBERT (P.)
	(THIEFFRY (S.)
	(TURIAF (J.)
Clinique neuro-rhumatologique.....	SEZE (S. de)
	(GRASSET (J.)
	(LEPAGE (F.)
Clinique obstétricale.....	(MAYER (M.)
	(MERGER (R.)
	(RAVINA (J.)
	(DESVIGNES (P.)
Clinique ophtalmologique.....	(OFFRET (C.)
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture.....	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique.....	BARUK (H.)
Clinique urologique.....	KUSS (R.)

IV.- PROFESSEURS DETACHES
DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES
MM.

Bactériologie HAUDUROY (P.), Pr.s.ch.
Biochimie médicale ETTORI (J.), Pr. à t.pers.
Pathologie chirurgicale RUDDLER (J.), Pr. s. ch.

Secrétaire général de la Faculté Mr. LENA (J.)

Secrétaires Mme BEURLAND (H.),
Mlle CHAINTREUIL (G.),
Mlle HURE (A.)

Conservateur, chargé de la direction
de la Bibliothèque M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs Mlles DUMAITRE (P.),
GOICHON (A.M.)

Bibliothécaires Mme CONTET (J.)
Mlles LAURENT (H.),
LE NOIR (G.),
QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 Décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les
dissertations qui lui seront présentées, doivent
être considérées comme propres à leurs auteurs et
qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni
improbation.

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur PASTEUR VALLERY-RADOT

Professeur de la Chaire
de Clinique Médicale Propédeutique
de l'Hôpital Broussais

Membre de l'Académie de Médecine

Membre de l'Académie Française

Grand Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

A Monsieur le Professeur Agrégé DOMART,

Mon Maître pendant une
année d'externe en premier.

A mes Maîtres d'Externat

A Monsieur le Professeur Agrégé WOLFROMM,

Qui m'a aidé de ses
conseils dans la réalisation
de ce travail.

I n t r o d u c t i o n

L'insuffisance rénale est peu fréquente au cours de la Maladie d'Addison.

Cependant, l'intégrité des fonctions rénales n'est pas toujours respectée et on peut au maximum être en présence d'une véritable forme rénale avec atteinte du glomérule et du tubule.

Si cette insuffisance rénale survient généralement en cours d'évolution, elle peut également marquer le début de la maladie.

C'est ainsi que nous rapporterons, dans un premier temps, une observation de Maladie d'Addison révélée par une insuffisance rénale.

Nous envisagerons ensuite les variations du fonctionnement tubulaire rénal réglant le métabolisme des électrolytes et de l'eau au cours de l'insuffisance surrénale et l'action des corticostéroïdes sur le tubule rénal.

T I T R E I

INSUFFISANCE RENALE ET INSUFFISANCE SURRÉNALE

I/- L'OBSERVATION suivante nous paraît illustrer d'une façon assez démonstrative le cas d'une insuffisance surrénale révélée par une insuffisance rénale.

Il s'agit de Madame L..., née le 6 Février 1917, vendeuse de son métier.

Le début de la maladie, en Avril 1958, est marqué par une crise douloureuse épigastrique s'accompagnant de vomissements alimentaires, puis bilieux, de fièvre à 39°5, durant deux jours.

A la suite de cet épisode, s'installent asthénie, anorexie et un amaigrissement portant le poids de 62 à 57 kilogs. Aucun diagnostic n'est alors posé.

Au mois de Juillet, fatiguée et amaigrie, la malade part en vacances, y prend un repos complet, s'expose au soleil. Madame L... se sent beaucoup mieux.

Trois semaines après le début des vacances, coïncidant avec les règles, survient une nouvelle crise douloureuse épigastrique avec vomissements et asthénie.

L'apparition d'une troisième crise douloureuse

entraîne, le 13 Août, l'hospitalisation de la malade à l'Institut Gustave Roussy de Villejuif, où son état sera suivi par le Docteur SARACINO.

La malade présente des douleurs abdominales, à maximum épigastrique avec discrète irradiation à l'épaule droite, des nausées avec quelques vomissements, une asthénie importante. La température est normale.

= A l'examen, on note :

- une pigmentation cutanée localisée aux régions exposées au soleil ;
- une sensibilité de la fosse iliaque droite ;
- le foie est normal ; il n'y a pas de signe de Murphy. La rate est normale.
- La tension artérielle est à 8-5.
- La diurèse est de 1,5 litre par 24 heures.

= Des examens complémentaires sont pratiqués :

- Radiographies vésiculaires et gastro-duodénales se révèlent normales. Un cliché de l'abdomen sans préparation ne montre pas de niveau liquide.

- Numérations-Formules sanguines :

Le 14-8-1958 : G.R. : 3.600.000

G.B. : 4.900 - V.G. : 0,97

Poly. N. : 50 % Lymphocytes : 28 %

E. : 5 % Moy. Mono. : 11 %

B. : 2 % Monocytes : 4 %

Plaquettes : 164.000

Le 29-8-1958 : G.R. : 3.190.000

G.B. : 3.400

Le 8-9-1958 : G.R. : 3.670.000

G.B. : 6.700

- Sels et pigments biliaires = 0.

- Glycémie : 1,05 g. le 14-8.

- Urée sanguine :

- Urée sanguine :

Le 14-8 : 1,50 g.	Le 22-8 : 1,05 g.
Le 20-8 : 1,20 g.	Le 26-8 : 1 g.
Le 25-8 : 1 g.	Le 1-9 : 0,80 g.
Le 28-8 : 1 g.	Le 10-9 : 0,60 g.
Le 8-9 : 0,60 g.	

- Urée urinaire :

Le 21-8 : 12,50 g. o/oo	Le 26-8 : 7 g.
Le 10-9 : 12,50 g.	

- Albumine urinaire, le 21-8 = 0.

- Culot urinaire, le 21-8 : Nombreuses cellules urétrales. Assez nombreux polynucléaires altérés. Quelques cellules vésicales. Nombreux bacilles mobiles, quelques Trichomonas.

- Ionogrammes :

Cl globulaire :	1,42 g.	} le 8-9
plasmatique :	3,19 g.	
Cl plasmatique :	3,26 g.	} le 10-9
Na :	3,10 g.	
K :	250 mg.	
Cl :	3,40 g.	} le 11-9
Na :	3,05 g.	
K :	235 mg.	

= Evolution :

Les douleurs abdominales se renforcent au cours de la deuxième semaine de Septembre, avec vomissements ; la tension artérielle est à 8-5 ; le poids est tombé à 46,600 kg. (normalement à 62 kg.) ; l'asthénie est importante.

Le diagnostic de Maladie d'Addison est alors posé par le Docteur SARACINO, qui institue le traitement suivant : Cortisone à la dose de 25 mg. par jour, associée à l'acétate de Désoxycorticostérone deux fois par semaine.

Douleurs et vomissements disparaissent 24 h. après le début de ce traitement. L'asthénie diminue rapidement, le poids remonte en quelques jours à 49,4 kg., la tension artérielle est à 9-5.

= Le 19-9-1958, la malade quitte l'Institut Gustave Roussy, étant adressée au Professeur Agrégé WOLFROMM ; elle est hospitalisée dans le Service du Professeur PASTEUR VALLERY-RADOT.

On note l'existence d'une pigmentation anormale (2 mois après l'arrêt de l'exposition au soleil). Peu marquée sur le thorax et la face, elle est nette sur les membres ; les muqueuses sont également atteintes, la face inférieure de la langue est couleur café au lait. Au niveau des téguments, cette pigmentation réalise un fond brun uni, sur lequel ressortent des taches plus foncées de taille variable.

D'autre part, l'asthénie est en nette régression. La tension artérielle est à 9,5-6,5.

= Des examens complémentaires sont pratiqués :

- Numération globulaire le 20-9 :

G.R. : 3.050.000

G.B. : 6.000 Hématocrite : 28

- Réserve alcaline : 51 volumes.

- Glycémie : 0,90 g.

- Bilan électrolytique :

Cl plasmatique : 106 milliéquivalents

Na sanguin : 190 milliéquivalents

K sanguin : 4,9 milliéquivalents

- Test à l'ACTH (25 unités) :

	Avant ACTH	Après ACTH
Volume urinaire	1.720	1.860
Créatinine	0,75	0,83
17 Cétostéroïdes	1,7	4,7
17 Hydroxycorticoïdes	3,2	3,2

Donc, absence de réponse des 17 Hydroxycorticoïdes et légère augmentation des 17 Cétostéroïdes.

- Examens rénaux :

Le chiffre d'urée sanguine s'est abaissé

à 0,45 g./litre, mais la fonction rénale reste touchée :

- Albumine urinaire : 0,10 g.
- Phénolsulfonephtaléine : 15 % à la 15^{me} minute
25 % à la 55^{me} minute
40 % à la 70^{me} minute
- Van Slyke : Clearance maximum : 31 %
Clearance standard : 26 %
- Hématies et leucocytes/minute :
 - Le 20-9 : 9.000 hématies
310.000 leucocytes
 - Le 25-9 : 52.800 hématies
358.000 leucocytes
 - Le 14-10 : 5.000 hématies
88.000 leucocytes

A noter l'existence d'une vaginite à Trichomonas avec pertes troublant l'exploration des leucocytes.

- Recherche de B.K. dans les urines (examen direct et culture) : négative.
- L'urographie intra-veineuse montre une légère distension d'un groupe papillaire avec peut-être l'image d'une caverne appendue à un calice inférieur droit.

- Enfin, une radiographie pulmonaire révèle des lésions tuberculeuses apicales droites cicatricielles. Trois recherches de B.K. par tubage gastrique sont négatives.

= Au cours de cette hospitalisation, la malade est soumise au traitement suivant (à partir du 2-10-1958) :

- Cortisone, à la dose de 30 milligrammes par jour, per os ;
- Acétate de Désoxycorticostérone : 5 milligrammes, deux fois par semaine.

L'état de la malade s'améliore, la tension artérielle remonte à 12-7, et Madame L... sort du service le 12-10-1958.

= Le 10 Décembre 1958 : Nouvelle hospitalisation dans le Service du Professeur PASTEUR VALLERY-RADOT, à l'occasion d'une poussée d'insuffisance surrénale aiguë, marquée par l'apparition brutale d'une asthénie importante avec anorexie, fièvre à 40°. La malade est prostrée, vomit. La tension artérielle est à 8-5.

Un traitement est immédiatement institué :

250 cc. de sérum salé isotonique,
40 cc. de sérum salé hypertonique,
50 milligrammes d'Hydrocortisone par voie intraveineuse,
500.000 unités de Pénicilline,
0,50 g. de Streptomycine.

En 24-36 heures, l'amélioration est spectaculaire, la température redescend à 37°, la tension artérielle remonte à 10,5-6,5.

= A l'occasion de cette hospitalisation, de nouveaux examens complémentaires sont pratiqués :

- Numération globulaire :

G.R. : 3.500.000

G.B. : 2.800

- Bilan électrolytique :

Cl plasmatique : 96 milliéquivalents

Na : 122 milliéquivalents

K : 4,9 milliéquivalents

- Réserve alcaline : 36 volumes.

- Examens rénaux :

- L'urée sanguine est successivement à 0,52 g. le 11-12, à 0,47 g. le 12 et 0,42 g. le 15-12.

- Hématies et leucocytes/minute :

Le 23-12-58 : 2.320 hématies
62.640 leucocytes
Le 6-1-1959 : 3.750 hématies
43.500 leucocytes
Le 14-1-1959 : 1.250 hématies
8.750 leucocytes

- La clearance de la créatinine est abaissée à 50 cc/minute.

- Van Slyke : Clearance maximum : 75 %
Clearance standard : 67 %

- Phénolsulfonephtaléine :
10 % à la 15me minute
25 % à la 55me minute
55 % à la 70me minute

- La recherche de B.K. dans les urines se révèle encore négative.

- L'urographie intraveineuse montre la même image suspecte au niveau d'un calice inférieur droit. La cystographie est normale.

= Le traitement par la Cortisone buccale, à la dose de 50 milligrammes par jour, entraîne une amélioration des plus nettes de l'état de la malade; le poids remonte en quelques jours de 58 kilos à 62,500 kilos ; la tension artérielle est à 12-7.

= Le 15 Janvier 1959, la malade sort du service dans un état satisfaisant, équilibrée avec 25 milligrammes de Cortisone per os par jour.

= Elle est suivie depuis régulièrement, à la consultation du Professeur Agrégé WOLFROMM.

II/- DISCUSSION DE L'OBSERVATION.

On est en présence d'une Maladie d'Addison au diagnostic difficile au début, car :

- Les signes digestifs dominant, dans un premier temps, le tableau clinique, faisant envisager une affection vésiculaire ou gastrique, une appendicite.

- La pigmentation cutanée est-elle un simple hâle solaire ou une mélanodermie révélée par l'exposition au soleil ?

- Il existe une insuffisance rénale avec une urée sanguine à 1,50 g. et un chiffre d'urée urinaire abaissé à 12,50 g., puis à 7 g.

Le diagnostic est néanmoins posé par le Docteur SARACINO devant l'importance de l'asthénie et de l'hypotension (8-5), symptômes qui, associés à la pigmentation et aux troubles digestifs, évoquent la Maladie d'Addison.

Cette insuffisance surrénale s'accompagne d'insuffisance rénale et de légers troubles électrolytiques : le K sanguin est augmenté à 250 milligrammes, le Na abaissé à 3,05 g., le Cl à 3,26 g.

Par la suite, le diagnostic de Maladie d'Addison est confirmé par la persistance de la pigmentation (deux mois après l'arrêt de l'exposition au soleil), par l'hypotension artérielle à 9,5-6,5, par la baisse des 17 Hydroxycorticoïdes et des 17 Cétostéroïdes dont les chiffres ne remontent pas ou très peu après ACTH. Les légers troubles électrolytiques ont disparu, le K étant à 4,9 milliéquivalents ; le Na est même augmenté à 190 milliéquivalents.

La fonction rénale reste touchée, car, si le chiffre d'urée sanguine s'est abaissé à 0,45 g., on note :

- une albuminurie à 0,10 g. ;

- une épreuve de Van Slyke perturbée avec clearance maximum à 31 % et clearance standard à 21 % ;
- une élimination basse de la P.S.P. : 15 % à la 15me minute, 25 % à la 55me minute, 40 % à la 70me minute ;
- une hématurie microscopique ;
- une nette diminution de la clearance de la créatinine à 50 cc/minute, montrant le défaut de fonctionnement glomérulaire ;
- enfin, il existe une image suspecte à l'urographie intraveineuse.

Comment interpréter ces troubles de la fonction rénale ?

= La première hypothèse à éliminer ou à confirmer est l'existence d'une tuberculose rénale associée à la Maladie d'Addison. Il s'agit, en effet, d'une ancienne tuberculeuse, comme le montrent les lésions pulmonaires cicatricielles ; on connaît, d'autre part, l'association possible de tuberculose rénale et surrénale, - la tuberculose représentant une étiologie fréquente de la maladie d'Addison. Enfin, il existe une image suspecte à l'urographie intraveineuse.

= Mais la preuve formelle de la tuberculose rénale n'est pas retrouvée : la présence de B.K. dans les urines, ceux-ci ayant pourtant été recherchés à plusieurs reprises. Quant à l'image anormale relevée à l'urographie intraveineuse, elle n'apporte aucun élément positif.

= Il semble donc possible d'éliminer une tuberculose rénale et de conclure à l'existence d'une forme rénale de maladie d'Addison.

III/- La possibilité d'une insuffisance rénale liée à une insuffisance surrénale n'est pas un fait nouveau. Nous allons en retracer les DIFFÉRENTES ETAPES HISTORIQUES.

- GAILLARD, en 1914, trouve, chez un malade en période agonique de maladie d'Addison, une urée sanguine à 3,80 g.

- En 1916, MARSHALL et DAVIS, en plus de la rétention uréique, observent une excrétion retardée de la P.S.P. et rapportent l'insuffisance rénale à l'impossibilité d'élaborer, par les surrénales défaillantes, une substance nécessaire aux fonctions rénales.

- En 1919, BEVIER et SHEVKY trouvent une excrétion uréique anormalement diminuée.

- En 1925, ROWNTREE, dans un travail portant sur une série de 12 Addisoniens, remarque que l'élimination de la P.S.P. est anormalement basse, en particulier deux heures après l'injection.

- Toujours en 1925, le même ROWNTREE, associé à SNELL, s'intéresse encore à l'élimination de la P.S.P., cette fois-ci dans des cas d'insuffisances surrénales aiguës, et met en outre en évidence hyposthénurie, albuminurie et cylindrurie.

- Des constatations d'ordre histologique sont faites en 1926 par BANTING et GAIRNS : zones d'hémorragie, anomalies du cytoplasme, corps cellulaires dans les reins de chiens surrénalectomisés, que certains par la suite rapporteront au choc opératoire.

- SIMPSON et KORENCHEVSKY, en 1935, ont pratiqué des microphotographies de coupes de reins de rats surrénalectomisés, montrant des aires de couleur pâle intercalées entre les tubules de la corticale.

- En 1936, STAHL, ATCHLEY et LOEB, chez des

chiens surrénalectomisés maintenus par des extraits corticaux, décèlent une baisse de l'élimination de la P.S.P. et de la clearance de l'urée.

..
- MARGITAY-BECHT et GOMORI apportent, en 1938, des précisions plus intéressantes en trouvant, chez trois Addisoniens, une baisse de la filtration glomérulaire, donnant des chiffres situés entre 56 et 68 cc/minute. L'extrait cortical permet de relever la filtration glomérulaire à une valeur normale.

- Ce sont, en fait, TALBOTT et ses collaborateurs qui ont fait, en 1942, la première étude approfondie des fonctions rénales dans la maladie d'Addison, leurs résultats étant confirmés en 1948 par WATERHOUSE et KEUTMAN d'une part, et SANDERSON d'autre part.

Leur étude a porté sur 10 cas de maladies d'Addison et 6 insuffisances surrénales chroniques provoquées par une baisse de l'activité hypophysaire.

Dans 6 de ces cas, ils n'ont pas constaté de troubles des fonctions rénales, alors que, dans 9 cas, la recherche a été positive, et, dans un cas, il s'agissait d'une tuberculose rénale suspecte.

TALBOTT s'est basé sur le dosage de l'azote non protéique du plasma, l'élimination de la P.S.P. au bout de 15 minutes, la pyélographie au diodrast, les clearances de l'inuline, de la créatinine et du diodrast, enfin sur l'étude de la réabsorption de l'eau et des électrolytes Na, Cl et K.

Les résultats obtenus sont les suivants :

- Le chiffre moyen d'azote non protéique se situe aux environs de 35 mg. pour 100 cc.

- Il y a 2 cas d'albuminurie.

- 2 fois des anomalies à la pyélographie.

- 4 fois présence d'une hématurie microscopique.

- 1 fois une élimination de la P.S.P. inférieure à 25 % à la 15^{me} minute.

- La clearance de l'inuline est de 82 cc./minute en moyenne, au lieu de 100 à 120 cc. normalement : la filtration glomérulaire est diminuée chez ces Addisoniens ; son chiffre est relevé de 32 % chez 5 malades par l'administration de désoxycorticostérone.

- La clearance de la créatinine est également abaissée.

- Quant à la clearance du diodrast, elle est, chez 10 Addisoniens, de l'ordre de 465 cc./minute au lieu de 690.

TALBOTT conclut à la diminution de la filtration glomérulaire dans la maladie d'Addison, cette diminution étant cependant plus importante que celle du débit plasmatique rénal ne le laissait prévoir. Il établit un rapport entre filtration glomérulaire et débit plasmatique rénal, qu'il appelle "filtration fraction" : normalement de 21,5 %, elle est de 15,7 % dans sa série de maladies d'Addison. Cette baisse de la "filtration fraction" ne pouvant être entièrement due à la baisse de la T.A. qui est trop peu marquée, TALBOTT l'attribue en partie à la diminution de l'élasticité des artérioles efférentes aux reins.

La réabsorption de l'eau est étudiée chez 5 malades : aucune conclusion ne peut être tirée.

Enfin, dans le domaine des électrolytes, TALBOTT trouve une baisse de la réabsorption du Na dans la maladie d'Addison, tandis que la désoxycorticostérone provoque une rétention de Na et une augmentation de l'excrétion de K, cette augmentation étant provoquée principalement, pour cet auteur, par celle de la filtration glomérulaire. Nous aurons l'occasion, par la suite, d'exposer plus longuement cette question des électrolytes.

IV/- De l'analyse de tous les résultats sus-décrits, on peut retenir un fait pratiquement constant dans l'insuffisance surrénale : LA BAISSÉ DE LA FILTRATION GLOMERULAIRE.

Ce fait est connu depuis longtemps chez les animaux surrénalectomisés. Les extraits corticaux administrés au chien surrénoprive élèvent jusqu'à des valeurs normales les clearances de la créatinine et de l'inuline.

En clinique, de nombreuses observations mettent en évidence, par des méthodes variées, un abaissement de la filtration glomérulaire chez les addisoniens. REFERZO-MEMBRIVES et REPETTO ont trouvé une clearance du mannitol basse chez 6 Addisoniens, et cet abaissement était accentué par une importante absorption d'eau. MAC CANCE rapporte un cas où la filtration glomérulaire, mesurée par la clearance de l'inuline, était de 50 cc/minute. Par la même méthode, SANDERSON constate, chez 4 Addisoniens, une filtration glomérulaire abaissée de 55 à 58 % par rapport à la normale. Nous avons vu les résultats obtenus par MAGITAY-BECHT et GOMÖRI et, par ailleurs, par TALBOTT. Chez notre malade, la clearance de la créatinine était abaissée à 50 cc./minute.

D'une manière quasi constante, la filtration glomérulaire est relevée à des taux normaux par les corticostéroïdes, qui semblent donc jouer un rôle important dans le maintien d'une filtration glomérulaire élevée, et, à cet égard, la Cortisone partage les propriétés reconnues à la désoxycorticostéroïde et aux extraits corticaux.

°
° °

V/- Dans ce cadre de l'insuffisance rénale liée à une insuffisance surrénale, on peut inclure,

pour illustrer d'une autre façon les rapports reins-surrénales : L'ASSOCIATION DE MALADIE D'ADDISON ET DE TUBERCULOSE RENALE d'une part, DE MALADIE D'ADDISON ET DE NEPHROSE LIPOÏDIQUE d'autre part.

a)- La première association est bien connue. On sait que la maladie d'Addison est souvent due à une tuberculose des surrénales, réalisant une nécrose caséuse massive affectant ordinairement la zone médullaire comme la corticale, les seules régions non détruites étant réduites à quelques groupes de cellules corticales sous-capsulaires. Plus tard, on observe des aspects de remaniement de la nécrose caséuse, une sclérose collagène très dense, rétractée, d'enkystement. Rien d'étrange si, parfois, on trouve une tuberculose rénale associée - nous avons soulevé cette hypothèse dans notre observation -, mais il semble que la tuberculose rénale soit le plus souvent antérieure à la maladie d'Addison.

b)- Plus intéressante semble être l'association de maladie d'Addison et de néphrose lipoi-dique.

MM. DELBARRE et VIC DUPONT ont rapporté, en 1958, un cas où maladie d'Addison, néphrose lipoi-dique et maladie thrombo-embolique coexistaient.

- Il s'agit d'un malade hospitalisé pour oedèmes des membres inférieurs et des organes génitaux. L'albuminurie est de 8 g./litre. Urée sanguine 0,25 g. Cholestérol 5,10 g. Protides 42 g. S/G 0,61. Lipides 11,70 g. Pas de corps biréfringents. Electrophorèse : effondrement de la fraction albuminique.

Par la suite, apparaît une pigmentation siégeant à la face, aux plis de flexion, aux organes génitaux. Elle s'accompagne d'asthénie, d'amaigrissement, d'une chute de la T.A. de 18,5-10 à 12-7. Les 17 cétostéroïdes sont à 4,5 mg.

Au total, l'association de néphrose lipoi-dique et de maladie d'Addison est plus que probable.

Peu après, survient une phlébite attei-

gnant le membre inférieur droit, puis la jambe gauche. Après traitement et rétrocession des signes veineux, une cavographie est pratiquée, montrant une thrombose de la veine iliaque gauche, mais ne permettant pas de préciser l'état des veines rénales et encore moins celui des veines surrénales.

Comment expliquer l'association de ces différents éléments ?

La première hypothèse est évidemment celle d'une coïncidence de maladie d'Addison, néphrose lipoïdique et maladie thrombo-embolique.

Cependant, néphrose lipoïdique et maladie thrombo-embolique peuvent être liées : on connaît l'existence de néphroses lipoïdiques provoquées par une thrombose de la veine cave inférieure ou des veines rénales : 32 observations ont été décrites : RAYER (1840), DELARUELLE (1846), VIDAL (1854), Professeur PASTEUR VALLERY-RADOT et MILLIEZ (1949). M. MILLIEZ cite une thrombose rénale bilatérale gagnant les branches intra-parenchymateuses des veines rénales.

Mais il est bien plus difficile d'invoquer un mécanisme veineux à l'origine de l'insuffisance surrénale : peut-être une thrombose des veines surrénales en est-elle responsable ? On soulève cette hypothèse, sans l'affirmer de façon trop catégorique.

T I T R E II

REINS ET SURRENALES SONT LIES
PAR LE METABOLISME DES ELECTROLYTES ET DE L'EAU.

Nous avons constaté l'existence possible de troubles des fonctions rénales dans l'insuffisance surrénale, et en particulier une baisse de la filtration glomérulaire. Nous allons voir que reins et surrénales sont liés, d'une manière permanente, par l'intermédiaire des électrolytes et de l'eau, le tubule rénal jouant un rôle essentiel.

°
° °

I/- TROUBLES DU METABOLISME ELECTROLYTIQUE & DE L'EAU
DANS L'INSUFFISANCE SURRENALE.

Ces troubles sont bien connus, les électrolytes intéressés étant le Potassium, le Sodium et le Chlore.

La hausse du K sérique est connue depuis 1927 (BAUMAN et KURLAND). L'élévation du K du plasma peut dépasser la normale de 50 % le second jour après la surrénalectomie chez le chien, et atteindre à la phase terminale 6 fois la valeur habituelle (HASTINGS, 1931). Le K s'élève dès le troisième jour après décapsulation chez le chat (TRUSZOWSKI et ZWEMER).

En 1932, LOEB écrit, dans Science : "The loss of Na and the increase in K in the blood serum of the patient is striking" (La baisse de Na et l'augmentation de K dans le plasma du malade sont frappantes), et trouve des chiffres de 107 Meq pour le Na et de 7,1 Meq pour le K. Le mécanisme de ces troubles lui paraît obscur, mais en intime relation avec le tableau clinique de l'insuffisance surrénale.

Le même auteur, en 1933, confirme les travaux de ROGOFF en améliorant des maladies d'Addison par l'administration de doses importantes de ClNa, et, d'autre part, suggère l'idée que l'hormone de la corticosurrénale agit directement sur le rein pour provoquer la rétention de Na.

D'autres ont, par la suite, retrouvé ces résultats et ont élargi nos connaissances.

Au total, les troubles du métabolisme électrolytique et hydrique, rencontrés dans l'insuffisance surrénale, surtout dans l'insuffisance aiguë, peuvent se résumer à ceci :

- une diminution du Na et du Cl plasmatiques, accompagnant une augmentation de la kaliémie ;
- une tendance à l'augmentation de la diurèse, une élimination exagérée de chlorures et du Na et une élimination diminuée du K.

Cette fuite urinaire du Na et du Cl abaisse la pression osmotique du secteur extra-cellulaire, tandis que la rétention du K tend au contraire à élever la pression osmotique du secteur cellulaire. Il en résulte une déshydratation extra-cellulaire avec hyperhydratation cellulaire. Cette déshydratation extra-cellulaire comporte évidemment une déshydratation plasmatique qui s'accompagne de la concentration des protéines, d'une élévation de l'urée sanguine, d'une tendance à l'hémoconcentration.

L'augmentation de la kaliémie atteint rarement

des taux élevés et demeure le plus souvent asymptomatique. Mais des accidents hyperkaliémiques sont néanmoins possibles, se traduisant par des fourmillements de la face et des extrémités, puis une sensation de lourdeur des jambes. Celle-ci peut s'accroître au point d'aboutir à une paralysie flasque des extrémités, accompagnée d'abolition des réflexes tendineux.

Le myocarde est généralement touché de façon précoce. Son atteinte se traduit d'abord par de légères altérations électrocardiographiques, puis par des manifestations d'arythmie et de tachycardie, finalement par des accès de fibrillation ventriculaire. Les modifications électrocardiographiques présentent une importance considérable et se développent le plus souvent selon la succession suivante :

- apparition d'une onde T élevée et pointue ;
- dépression du segment ST ;
- allongement de QT ;
- diminution de l'amplitude et allongement de l'onde P ;
- blocage auriculo-ventriculaire ;
- blocage intraventriculaire progressif, réalisant généralement l'image d'un bloc de branche droit ;
- arythmies ventriculaires diverses.

Ces manifestations d'hyperkaliémie sont rares, mais le fait à retenir est que la tolérance de l'insuffisant surrénalien pour le potassium est considérablement diminuée. L'hyperpotassémie addisonienne s'accroît sous l'influence du régime sans sel, et une alimentation riche en potassium favorise encore la déperdition de sodium chez ces malades, ce qui aggrave leur état. C'est pour cette raison qu'une surcharge en potassium, même à titre d'épreuve contrôlée, peut avoir des conséquences redoutables, allant jusqu'à la crise d'insuffisance surrénalienne aiguë.

Ainsi, les troubles du métabolisme électrolytique et hydrique sont importants à considérer au cours de l'insuffisance surrénale. Nous allons voir que le rôle du tubule rénal est loin d'être négligeable dans le mécanisme de ces troubles, cela confirmant les rapports étroits entre reins et surrénales.

°
° °

II/- CORTICO-SURRENALE et TUBULE RENAL
sont liés dans l'insuffisance surrénale par l'intermédiaire du métabolisme des électrolytes.

A)- Expérimentation.

= HARRISON et DARROW nous donnent des précisions intéressantes, en 1939, en pratiquant des surrénalectomies chez le chien. Ils mettent en évidence le fonctionnement anormal du tubule rénal : la réabsorption du Na venant du filtrat glomérulaire est diminuée, d'où perte de Na et chute du Na plasmatique, tandis que le K plasmatique est augmenté, cette rétention de K étant expliquée par l'augmentation de la réabsorption tubulaire. En compensant la diminution de la filtration glomérulaire -qu'ils constatent d'autre part- par des injections de NaCl et de CO_3NaH en solutions hypertoniques, ils n'observent pas de variations de la clearance du K et concluent à l'anomalie de réabsorption du tubule rénal vis-à-vis de cet ion.

= ROEMMELT et SARTORIUS (1949) trouvent également, chez le chien surrénalectomisé, une augmentation de la réabsorption du K, fait indépendant, pour ces auteurs, d'une réabsorption diminuée de Na.

= HOUSSAY décèle de la même manière une diminution de la capacité de réabsorption du Na venant du liquide ultrafiltré dans les glomérules, provo-

quant une perte de Na et une élimination exagérée de Cl et d'eau dans l'urine. Il constate l'élévation du K dans le plasma.

Le rôle du tubule est ainsi important : il est encore plus évident en étudiant l'action des corticostéroïdes.

B)- Corticostéroïdes et tubule rénal.

Le tubule est le récepteur essentiel des hormones cortico-surrénales.

1- La désoxycorticostérone.

Une augmentation de la taille des cellules tubulaires sous l'effet de la désoxycorticostérone a été constatée par ANDERSON (1943). Le rôle de cette dernière a été retrouvé en culture de tissus par CHAMBERS et CAMERON (1944), et étudié par FERREBEE, MUDGE, JUSTIN-BESANCON.

La désoxycorticostérone peut entraîner, chez des chiens normaux, une baisse de la kaliémie de l'ordre de 1,5 mg. Elle provoque chez l'addisonien une baisse du K sérique, accroît l'élimination urinaire du K. La clearance du K s'élève plus que la filtration glomérulaire : on en déduit la baisse de la réabsorption tubulaire de cet ion. La perte potassique peut atteindre 10 % du capital global durant la première semaine d'un traitement par la désoxycorticostérone ; le fait a pu être évalué grâce au K42.

Par ailleurs, la désoxycorticostérone augmente la réabsorption du Na, à l'inverse de la fuite de l'insuffisance surrénale.

2- La cortisone.

Son action, ainsi que celle de l'ACTH, a été

étudiée chez l'homme normal et l'addisonien (AZERAD et REINBERG).

a)- Action de la Cortisone et de l'ACTH sur la réabsorption tubulaire du Na et du K chez l'homme normal.

Le taux de réabsorption tubulaire des électrolytes a été calculé chez 8 sujets sains, en appréciant d'une part la filtration glomérulaire et d'autre part la concentration des électrolytes dans le sang circulant et dans l'urine.

Chaque sujet en régime contrôlé est, dans un premier temps, étudié avant traitement afin de déterminer sa filtration glomérulaire, ses bilans de Na et de K. La filtration glomérulaire est évaluée par la clearance de la créatinine endogène, les urines recueillies portant sur 24 heures.

Puis l'épreuve est reprise sous ACTH ou sous Cortisone.

L'analyse des résultats observés dans le plasma montre que ni la créatinine, ni le Na, ni le Cl n'ont subi de variations sensibles, que ce soit après une injection unique d'ACTH ou de Cortisone ou après un traitement prolongé de 10 à 15 jours. Par contre, on note une baisse du K, sans nul doute peu importante, mais constante, de l'ordre de 0,5 à 0,7 Meq.

Les variations sont bien plus franches en ce qui concerne les excrétions urinaires de Na et surtout de K : l'ACTH et la Cortisone rendent le bilan du K franchement négatif dans tous les cas.

Pour apprécier les variations du fonctionnement tubulaire rénal, on exprime les excrétions de K en pourcentage de K excrété par rapport au K filtré. On note que si, avant traitement, les sujets excrètent 7 à 11 % du K que filtre le rein, c'est le double avec l'ACTH, c'est parfois le triple avec la Cortisone. L'excrétion du K varie donc d'une manière

importante sous l'action de l'ACTH et de la Cortisone, alors que la filtration glomérulaire d'un même sujet subit peu de modifications.

Au total, on peut avancer que ces hormones inhibent fortement la réabsorption tubulaire du K ; ce semble être le processus essentiel, apportant la confirmation pour l'homme des observations faites chez l'animal.

En ce qui concerne le Na, les résultats sont différents d'un sujet à l'autre et selon la durée du traitement. L'ACTH et la Cortisone n'entraînent aucune modification chez une partie des sujets. Chez d'autres, on note une réabsorption accrue de l'ion Na et le pourcentage d'excrétion du Na filtré diminue au début du traitement, mais augmente secondairement lorsque le traitement est prolongé.

On peut donc arriver à la conclusion suivante, à savoir que les variations du fonctionnement tubulaire rénal, sous l'influence de l'ACTH et de la Cortisone, sont inconstantes et variables vis-à-vis de l'ion Na. Les variations de Na paraissent fonction de la durée du traitement, cela pouvant s'expliquer par le fait que le Na prendrait la place du K à l'intérieur des cellules.

b)- Action de la Cortisone sur la réabsorption tubulaire du K et du Na dans la maladie d'Addison.

La même étude a été faite chez l'homme en insuffisance surrénale. Elle a porté sur 6 addisoniens, chez qui ont été mesurés la filtration glomérulaire et le taux de réabsorption tubulaire des électrolytes, et en particulier du K. Ces malades étaient évidemment en régime contrôlé, la valeur calorique et la concentration en K, Na, Cl de tous les aliments ou boissons ingérés étant appréciées. La quantité d'eau n'était pas limitée.

Résultats : L'hyperpotassémie importante de la

malade N° I a été rapidement corrigée, surtout lorsque la dose de Cortisone a été élevée à 100 mg. pro-die : de 8,8 Meq, le taux du K sanguin est descendu au chiffre normal de 4,9 Meq. Il en va de même pour les concentrations plasmatiques du Na et de la créatinine, qui redeviennent normales avec le traitement. La diurèse et la filtration glomérulaire, anormalement basses, s'élèvent progressivement. Partie de chiffres très abaissés (28,9 et 37,2 cc./minute), la filtration glomérulaire se stabilise aux alentours de 80-90 cc./minute. A ce moment, l'état de la malade est satisfaisant. D'autre part, pendant les 10 premiers jours de traitement, la malade n'a excrété qu'une très faible proportion du Na qu'elle absorbait. Par la suite, l'excrétion de cet ion a varié dans des proportions pouvant être considérées comme normales. Tout s'est passé donc comme si, pendant les 10 premiers jours de traitement, l'organisme avait reconstitué sa réserve sodique.

Mais le fait remarquable est que les variations de l'excrétion de K, exprimée en pour cent du K filtré, épousent les variations de la Cortisone administrée. Sous l'action de cette hormone, on voit, en effet, l'excrétion de K passer, dans les 10 premiers jours de traitement, de 4,39 à 18 % du K filtré. On note que, au traitement de 100 mg./24 heures de Cortisone, correspond une excrétion moyenne de 16,5 % du K filtré. Avec un traitement de 50 mg./24 heures, l'excrétion moyenne n'est plus que de 12,5 % ; avec 25 mg., l'excrétion moyenne de K tombe à 10,8 % , valeur normale.

Si l'on considère la relative constance des chiffres de la filtration glomérulaire, il apparaît que ces variations d'excrétion de Na et de K relient essentiellement des variations de la réabsorption tubulaire rénale.

L'étude de la malade N° 2 confirme ces données, surtout en ce qui concerne le K : avec 100 mg./24 heures de Cortisone pendant 14 jours, l'excrétion de K s'élève à 18,2 % du K filtré au lieu de 10 %. Avec

75 mg. pendant 13 jours et 50 mg. pendant 9 jours, l'excrétion moyenne de K redescend à 16,5 et 12,7 %. La réabsorption tubulaire du K suit donc la quantité de Cortisone administrée. Les réabsorptions les plus faibles correspondent aux doses les plus fortes de Cortisone.

Dans les autres cas, on retrouve la même inhibition de la réabsorption tubulaire du K par la Cortisone. Le parallélisme entre la dose administrée et le pourcentage du K excrété par rapport au K filtré est frappant.

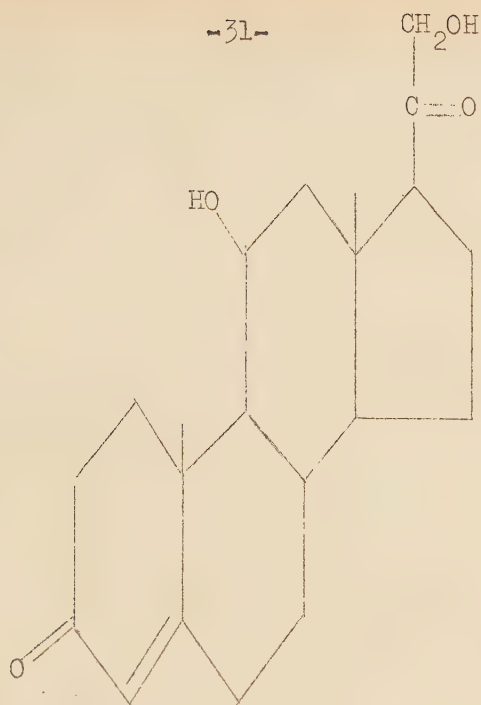
3- L'Aldostérone.

a)- C'est sans doute la véritable hormone cortico-surrénale agissant sur le métabolisme des électrolytes et de l'eau. En effet, l'équilibre électrolytique ne peut s'expliquer par l'intervention de la désoxycorticostérone, qui n'a pas été décelée en quantité appréciable dans le cortex surrénal ou dans le sang.

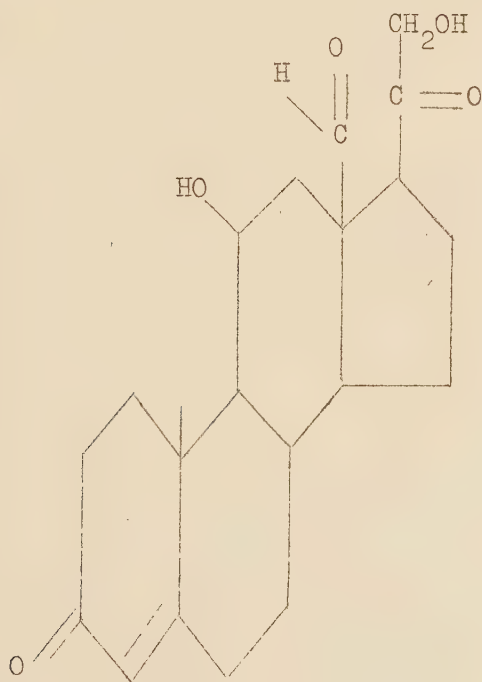
On sait depuis longtemps qu'il existe une fraction dite amorphe (KENDALL, 1940) ayant une activité très importante due à des associations en proportions non connues de stéroïdes variés. La partie la plus active a été isolée sous la forme de l'Aldostérone, dénommée primitivement Electro cortine. WETTSTEIN et NEHER, REICHSTEIN et Von EUW, associant leurs efforts à ceux de SIMPSON et TAIT, purent préparer, à partir de 500 kilogs de surrénales de boeuf, 22 mg. de l'hormone cristallisée (1953). Peu après, la formule de l'Aldostérone était publiée : elle est très voisine de celle de la corticostérone dont elle ne diffère que par une fonction aldéhyde à la place du groupement méthyle sur le C19, d'où son nom et ses propriétés particulières.

Cette hormone s'est immédiatement révélée très active à des doses infinitésimales.

-31-



Δ 4-prégnène-11β -21-diol-3-20-dione ou Corticostérone



Δ 4-prégnène-11β -21-diol-3-11-20-trione ou Aldostérone

b)- Les premières recherches sur l'action physiologique de l'Aldostérone ont été faites chez le rat surrénalectomisé par DESSAULES, TRIFOD et SCHULER, qui ont comparé Aldostérone et Désoxycorticostérone (1953).

Les auteurs obtiennent une diminution de 50 % de l'excrétion de Na avec une dose de 0,16 µg. d'Aldostérone, alors que, pour le même effet, il faut 4 µg. de désoxycorticostérone : l'Aldostérone est environ 25 fois plus puissante que la désoxycorticostérone sur la rétention du Na et plus précisément sur la réabsorption tubulaire du Na.

Le rapport est moins important en ce qui concerne l'excrétion du K : la dose provoquant une élimination excédentaire - par diminution de la réabsorption tubulaire - égale à 50 % est de 6 µg. pour l'Aldostérone et de 30 µg. pour la Désoxycorticostérone.

Ainsi, l'Aldostérone est plus efficace sur la réabsorption tubulaire du Na, mais est tout de même 5 fois plus puissante que la Désoxycorticostérone sur l'excrétion potassique.

GROSS et GYSEL (1954) ont étudié son action chez 4 chiens surrénoprives. Ils déterminent une dose d'équilibre de l'ordre de 1,5 à 2 µg./kg. et précisent qu'avec des doses 4 fois plus fortes il n'y a pas de rétention hydrosaline pathologique, comme on l'observe avec la Désoxycorticostérone.

Enfin, MACH et ses collaborateurs ont relevé les effets de l'Aldostérone chez l'homme et constatent l'action remarquable de ce stéroïde dans le métabolisme des électrolytes. Les trois premiers jours, un malade retient 64 Meq. de Na et 72 Meq. de Cl. L'augmentation de l'élimination urinaire de K - par inhibition de la réabsorption tubulaire - est sensible dès la première injection.

Dans le plasma, le taux des électrolytes

subit des variations discrètes mais régulières : le K baisse, le Na remonte, le Cl reste stable.

La dose nécessaire dans la maladie d'Addison n'est que de 150 à 200 μ g., amenant en quelques jours une disparition des signes cliniques; l'Aldostérone est, chez l'homme, 30 fois plus active que la Désoxycorticostérone. Mais elle ne provoque pas de rétention exagérée de Na, une élimination de cet ion apparaissant déjà le lendemain de la dernière injection, dans les recherches de MACH.

Un résultat semblable a été observé par NELSON et THOMAS (1958) : 2 sujets normaux reçoivent 3 à 6 mg. d'Aldostérone en doses fractionnées pendant 14 à 26 jours et en régime contrôlé. On obtient d'abord une rétention marquée de Na, s'accompagnant d'une augmentation de poids de 2 à 3 kilogs, puis une excrétion assez nette de Na. Il semble que l'Aldostérone ne corrige les troubles du métabolisme électrolytique que dans des limites physiologiques.

c)- Il est difficile de passer sous silence le mécanisme d'action de l'Aldostérone, car très particulier.

L'ACTH peut augmenter la sécrétion de l'Aldostérone, mais de façon beaucoup plus modeste que celle des autres corticostéroïdes.

Par contre, certains facteurs influent fortement sur la sécrétion de l'Aldostérone :

Une augmentation de l'aldostéronurie est obtenue par surcharge en K (citrate de K), par déperdition rénale de Na et d'eau provoquée par un diurétique tel que l'Acétazolamide.

MACH, FALBRIARD et collaborateurs relatent une expérience de sudation, pratiquée surtout dans le but de provoquer une réduction du volume liquidien avec une déperdition modérée de Na : l'aldostéronurie augmente. La réduction du volume extra-cellulaire

pourrait donc être plus spécialement invoquée comme facteur primaire de l'hypersécrétion d'Aldostérone.

Une hyperaldostéronurie peut donc survenir chez un sujet normal après une déperdition rénale ou extra-rénale de sel et d'eau. Elle explique la rétention hydrosaline compensatrice tendant à rétablir l'équilibre perturbé.

Par ailleurs, il a été constaté une élimination accrue d'Aldostérone urinaire à la suite d'une brusque diminution d'apport alimentaire en Na. LUETSCHER constate qu'un régime pauvre en sel entraîne une élimination augmentée d'Aldostérone.

Ainsi, la sécrétion d'Aldostérone semble constituer un important mécanisme d'adaptation et de conservation tendant à maintenir l'équilibre hydro-minéral.

d)- Nous avons vu l'action de l'Aldostérone sur le métabolisme des électrolytes, sur leur réabsorption tubulaire. On retrouve cette action, non plus physiologique mais pathologique, dans le cas d'hyperaldostéronisme primaire décrit par MM. SIGUIER, BAULIEU et collaborateurs. Cet hyperaldostéronisme est provoqué par un adénome cortico-surrénalien (syndrome de CONN) et s'accompagne (dans le cadre qui nous intéresse) d'une polyurie relative - 1,900 l/24 h. en moyenne - et surtout d'une anomalie humorale importante : une hypokaliémie, et on retrouve la propriété des corticostéroïdes, déjà mise en évidence à plusieurs reprises, qui est celle d'inhiber la réabsorption tubulaire du K. Le taux moyen de la kaliémie est ainsi de 2,4 Meq, avec des chiffres extrêmes de 2,1 et de 2,9 Meq, et surtout la perte rénale de K est flagrante. En effet, le taux du K urinaire oscille entre 31 et 101 Meq par 24 heures pour une kaliémie ne dépassant jamais 2,9 Meq pour 1.000. Ainsi pouvait-on éliminer une hypokaliémie par déficit d'apport.

Cette hypokaliémie rénale est bien due à

l'hyperaldostéronisme, qui se traduit par ailleurs, dans cette observation, par une augmentation de l'aldostéronurie, alors que les autres dosages de stéroïdes étaient normaux.

Si la fuite du K est nette, la rétention du Na est, par contre, modeste, et il n'y a pas de parallélisme entre l'hyperaldostéronisme et la rétention du Na : on ne peut donc attribuer au seul effet de l'Aldostérone les perturbations observées.

Ainsi, au total, reins et surrénales sont étroitement liés : le lieu d'action essentiel des corticostéroïdes semble être le tubule rénal. Nous avons vu le cas des électrolytes. Des rapports semblables se dégagent de l'étude du métabolisme de l'eau.

°
° °

III/- MOUVEMENTS DE L'EAU DANS L'INSUFFISANCE SURRÉNALE.

Nous envisagerons les facteurs rénaux intervenant dans le métabolisme hydrique, et en particulier la réabsorption tubulaire. Mais les faits sont très complexes et il faut tenir compte des mouvements internes de l'eau, du rôle de la post-hypophyse et des rapports entre les métabolismes électrolytique et hydrique.

1.- Les résultats observés sont variables. L'augmentation du volume urinaire représente un symptôme fréquent, mais non constant, dans l'insuffisance surrénale et peut s'expliquer par la débâcle de Na.

GERSH et GOLLMAN (1939) ont fait une étude histo-chimique du passage de l'eau à travers les reins de rats surrénalectomisés, en pratiquant des

injections intraveineuses d'une solution de ferrocyanure de sodium. Cette substance est filtrée par les glomérules et non réabsorbée, d'où, par comparaison des concentrations de ferrocyanure à l'intérieur du tubule, possibilité de déterminer les portions du tubule où l'eau est réabsorbée et le taux de cette réabsorption.

Les auteurs ne trouvent aucune anomalie de la réabsorption hydrique des portions terminale et proximale du tubule, pendant les 24 premières heures suivant la surrénalectomie.

Puis, lorsque l'insuffisance surrénale est marquée, ils trouvent une augmentation de la réabsorption de l'eau par le tubule et, plus tard, l'animal étant prostré, l'eau cesse de passer à travers les glomérules, ce fait s'expliquant par la baisse du courant sanguin rénal et le nombre diminué de glomérules actifs.

2.- Les troubles du métabolisme hydrique de l'insuffisance surrénale sont bien mis en évidence lors d'une charge en eau.

ROWNTREE et SNELL (1931) ont été les premiers à attirer l'attention sur le fait que l'eau n'était pas excrétée normalement lorsqu'elle était ingérée en quantité appréciable.

Ce fait a été confirmé par de nombreux auteurs : MARENZI; MARGITAY-BECHT; ROBINSON, POWER, KEPLER ; KENDALL ; SWINGLE

Il a été étudié chez le rat surrénalectomisé, des échantillons d'eau étant donnés toutes les heures. On remarque un retard très net de l'élimination de l'eau, voire un défaut d'élimination, avec apparition d'un syndrome d'"intoxication hydrique". Cela a été retrouvé chez d'autres espèces et chez l'homme. Mais quel est le mécanisme intime de cette "non-réponse" à une épreuve de surcharge en eau ?

On invoque une réabsorption tubulaire excessive. En effet, la baisse de la filtration glomérulaire peut être entièrement ou partiellement corrigée par des solutions salées : le défaut d'élimination persiste cependant. Cette augmentation de la réabsorption tubulaire serait elle-même due à un excès d'hormone anti-diurétique issue du lobe postérieur de l'hypophyse ou d'une substance anti-diurétique ayant les mêmes propriétés. L'accumulation dans le sang d'une telle substance a, en effet, été retrouvée dans le sang d'animaux surrénalectomisés.

Quant au syndrome d'intoxication hydrique (water intoxication), c'est, en fait, une hyperhydratation cellulaire qui se produit aux dépens du secteur extra-cellulaire.

3.- Action des corticostéroïdes sur le métabolisme de l'eau.

A)- Analyse.

a)- Action sur des sujets normaux.

= La désoxycorticostérone peut produire polydipsie et polyurie. Le résultat varie cependant quelque peu suivant les espèces et l'apport en sel.

= KUHLMAN (1939) provoque chez le chien, avec des doses moyennes de désoxycorticostérone, un état voisin de celui du diabète insipide.

= D'autre part, la désoxycorticostérone entraîne une rétention de Na, d'où rétention d'eau, et une augmentation du volume du liquide extra-cellulaire.

b)- Action sur la réponse diurétique à une charge en eau chez des sujets normaux :

Le taux d'élimination est augmenté par l'administration de corticostéroïdes et il est impossible de provoquer une "intoxication hydrique".

c)- Action sur des sujets en insuffisance surrénale.

L'élimination urinaire tend à redevenir normale, mais les résultats sont variables selon les doses et la durée du traitement.

B)- Mécanismes d'action.

Les faits sont donc complexes, mais on peut déjà avancer que les corticostéroïdes peuvent avoir une action propre sur les mécanismes rénaux réglant l'élimination de l'eau, indépendamment de l'action sur les électrolytes.

Au total, les corticostéroïdes, et en particulier la désoxycorticostérone, ont deux effets contraires :

a)- Une action diurétique : On a vu que l'excrétion d'eau de sujets normaux peut être augmentée par les corticostéroïdes. Cette action diurétique est expliquée par le fait que les corticostéroïdes :

- d'une part, contribuent à relever la filtration glomérulaire (de même que la force du courant sanguin rénal),

- et d'autre part, inhibent la réabsorption tubulaire de l'eau.

b)- Les corticostéroïdes ont également une action favorisant la rétention d'eau.

La désoxycorticostérone, en effet, provoque une rétention de Na, d'où rétention d'eau, et une augmentation du volume du liquide extra-cellulaire avec possibilité d'oedèmes.

Ce dernier effet rétentionnaire peut prédominer l'effet diurétique (inhibition de la réabsorption tubulaire), d'où un volume urinaire diminué.

C)- Une place à part doit être faite à l'Aldostérone, car elle se différencie des autres corticostéroïdes, et en particulier de la Désoxycorticostérone.

DESSAULES, TRIPOD et SCHULER, qui ont été les premiers à étudier l'action physiologique de l'Aldostérone, déclarent que cette hormone n'a pas d'influence sur l'élimination de l'eau, même avec une dose 10 fois supérieure à la normale.

GROSS et GYSEL ne trouvent pas que l'Aldostérone ait une action diurétique prononcée. Le volume urinaire augmente légèrement à hautes doses.

MACH et collaborateurs constatent, avec des doses normales, une diurèse un peu abaissée, surtout une augmentation de volume du liquide extra-cellulaire relevant pour les trois-quarts d'un déplacement d'eau cellulaire. L'influence de l'Aldostérone est rapide, se faisant sentir 3 à 6 heures après la première injection, étant maximum au bout de 24 heures, mais également fugace, l'hémoconcentration caractéristique apparaissant déjà le lendemain de la dernière injection.

D'autre part, pour ces auteurs, l'Aldostérone ne modifie pas très nettement le volume urinaire éliminé dans l'épreuve de l'eau.

°
° °

IV/- Ainsi, nous avons vu les rapports étroits unissant, dans l'insuffisance surrénale, la cortico-surrénale et le rein ; nous avons vu l'action des corticostéroïdes sur le tubule pour régler le métabolisme des électrolytes et de l'eau.

Mais il faut aussi tenir compte des FACTEURS EXTRA-RENAUX, des échanges entre les milieux extra-cellulaire et cellulaire. Les corticostéroïdes, en

dehors de leur action sur le tubule (et sur le glomérule), interviennent dans la répartition des électrolytes entre les grands secteurs hydriques et dans les mouvements de l'eau indépendamment des électrolytes.

CONCLUSIONS

I/- L'étude de la fonction rénale au cours de la Maladie d'Addison, des insuffisances surrénales cliniques et expérimentales, présente un intérêt certain.

Une observation privilégiée nous a permis d'entreprendre cette étude, une insuffisance rénale étant d'emblée des plus nettes.

On remarque, en effet :

- une excrétion uréique insuffisante, le chiffre d'urée sanguine étant de 1,50 g. ; l'épreuve de Van Slyke montre des clearances abaissées : à 31 % pour la clearance maximum, à 26 % pour la clearance standard.

- une albuminurie à 0,10 g. ;

- une hématurie microscopique, le chiffre maximum d'hématies/minute relevé étant de 52.800 ;

- la clearance de la créatinine est abaissée à 50 cc./minute. Il y a défaut du fonctionnement glomérulaire.

- l'élimination de la Phénolsulfonephtaléine est anormalement basse : 15 % à la 15me minute, 40 % à la 70me minute.

On peut ainsi conclure à l'existence d'une véritable forme rénale de Maladie d'Addison, ayant comme autres caractéristiques une déshydratation globale (et non limitée au seul compartiment extra-

cellulaire), une absence de modifications électrolytiques : le potassium sanguin est au taux de 4,9 milliéquivalents, le sodium est un peu au-dessus de la normale, à 190 milliéquivalents.

Enfin, on note une rétrocession complète au traitement : Cortisone par voie buccale, à la dose quotidienne de 30 milligrammes, associée à 5 milligrammes de Désoxycorticostérone deux fois par semaine, et à l'Hydrocortisone intraveineuse (50 milligrammes) au cours d'une poussée aiguë.

II/- INTERPRÉTATION.

On connaît l'atteinte tubulaire au cours des insuffisances surrénales aiguës avec modification de la kaliémie - augmentée - et de la natrémie - diminuée - et déshydratation globale. Le rôle du tubule semble prédominer par rapport à celui de la filtration glomérulaire, qui se révèle néanmoins abaissée d'une façon assez fréquente.

Ainsi, peut-on interpréter l'observation, car, après deux poussées subaiguës, s'installe une baisse de la fonction rénale (hématurie, albuminurie), l'ionogramme restant normal. Un lien peut être établi entre la prédominance tubulaire des formes aiguës d'insuffisance surrénale et l'atteinte glomérulo-tubulaire des formes plus lentes.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,
J. SARRAILH

Le Doyen de la Faculté
de Médecine,
L. BINET

Le Président de
la thèse,
L. PASTEUR VALLERY-RADOT

B I B L I O G R A P H I E

- AZERAD (E.), LESTRADET (H.), REINBERG (A.),
GHATA (J.) - Etude clinique de la réabsorption
tubulaire rénale du potassium et du sodium
sous l'action de l'ACTH et de la Cortisone
chez l'homme normal.- Semaine des Hôpitaux
de Paris, 22, 1361, 1954.
- BANTING (F.G.), GAIRNS (S.) - Suprarenal insuffi-
ciency.- American Journal of Physiology, 77,
100, 1926.
- BAULIEU (E.E.), ROBET (P.), REINBERG (A.), HIOCO
(D.), WESSELS (A.) - Anomalies du métabolisme
du sodium et du potassium au cours d'un cas
d'"hyperaldostéronisme primaire".- Bulletins
et Mémoires de la Société Médicale des Hôpi-
taux de Paris, 5 et 6, 122, 1958.
- BAUMAN (E.J.), KURLAND (S.) - Changes in the inor-
ganic constituents of blood in suprarenal
ectomized cats and rabbits.- Journal Biol.
Chem., 71, 281, 1927.
- CHAMBERS, CAMERON - American Journal of Physiology,
141, 138, 1944.
- DELBARRE, VIC DUPONT, LEBRUN - Sur un cas d'asso-
ciation de maladie thrombo-embolique, de
néphrose lipoïdique et de Maladie d'Addison.-
Bulletins et Mémoires de la Société Médicale
des Hôpitaux de Paris, 17 et 18, 419, 1958.

DESSAULES (P.), TRIPOD (J.), SCHULER (W.) - Wirkung von Electro cortin auf die Electrolyt und Wasserausscheidung im Vergleich zu Desoxycorticosterone.- Schweizerische medizinische wochenschrift : 83, 1088, 1953.

EISENSTEIN (A.B.), HARTROFT (P.M.) - Alterations in the rat adrenal cortex induced by sodium deficiency : steroid hormone secretion.- Endocrinology, 5, 634, 1957.

FALBRIARD (A.), MULLER (A.F.), NEHER (R.), MACH (R.S.) - Etude des variations de l'aldostéronurie sous l'effet de surcharge en potassium et de déperditions rénales et extrarénales de sel et d'eau. Schweizerische medizinische Wochenschrift, 85 (50), 1218, 1955.

FERREBEE (J.W.), PARKER (D.), CARNES (W.) - American Journal of Physiology, 135, 1942.

GAILLARD (L.) - Insuffisance surrénale et azotémie.- Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris : 37, 272, 1914.

GAUNT (R.), BIRNIC (J.H.), EVERSOLE (W.S.) - Adrenal cortex and water metabolism.- Physiological reviews, 29, 281, 1949.

de GENNES - Les mouvements de l'eau dans la maladie d'Addison.- Semaine des Hôpitaux de Paris, 689, 1945.

de GENNES - Maladies des glandes endocrines.

GERSH, GROLLMAN - Kidney function in adrenal cortical insufficiency.- American Journal of Physiology, 125, 66, 1939.

GORMAN HILLS (A.), CHALMERS (T.N.), WEBSTER (G.D.) - Redistribution of water and electrolytes in acute adrenal cortical insufficiency in man.- Journal of Clinical Investigation, 32 (6), 574, 1953.

- GROSS (F.), GYSEL (H.) - L'action de l'aldostérone chez le chien surrénoprive.- Acta Endocrinol. 15, 199, 1954.
- HARRISON (H.E.), DARROW (D.C.) - Renal function in experimental adrenal insufficiency.- American Journal of Physiology, 125, 631, 1939.
- HARTROFT (P.M.), EISENSTEIN (A.B.) - Alterations in the adrenal cortex of the induced by sodium deficiency : correlation of histologic changes with steroid hormone secretion.- Endocrinology, 5, 641, 1957.
- HOUSSAY - Physiologie humaine, Tome II.
- JUSTIN-BESANÇON, LAMOTTE (M.), LAMOTTE BARILLON (S.), BARBIER (P.) - Physiopathologie du potassium : Potassium et cortico-surrénale.- Colloque international du C.N.R.S.
- LOEB - Chemical changes in the blood in Addison's disease.- Science, 76, 420, 1932.
- MACH (R.S.), FABRE (J.), DUCKERT (A.), BORTH (R.), DUCOMMUN (P.) - Action clinique et métabolique de l'aldostérone.- Schweizerische medizinische Wochenschrift, 84, 407, 1954.
- MARGITAY-BECHT, GOMORI - Die Reinenfunktion bei der Addison Krankheit.- Ztsch. f. d. ges. esp. Med., 104, 22, 1938.
- MARSHALL (E.K.), DAVIS (D.M.) - The influence of the adrenals in the kidney.- Journal pharmacol. and exper. therap., 8, 525, 1916.
- MUDGE (G.H.), ARNES (A.), FOULKS (J.), GILMAN (A.) - American Journal of Physiology, 161, 1950.
- NELSON (H.), AUGUST (J.Th.) - Failure of Aldosterone to maintain sodium retention in normal subjects and addisonian patients.- Journal of clinical

Investigation, 37. (6), 919, 1956.

PLATTNER (H.C.) - Le métabolisme du potassium et ses perturbations.- Masson.

REINBERG (A.), GHATA (J.), LESTRADET (H.), AZERAD (E.) - Etude clinique de la réabsorption tubulaire rénale du potassium sous l'action de la Cortisone dans l'insuffisance surrénale.- Semaine des Hôpitaux, 22, 1366, 1954.

ROEMMELT (J.C.), SARTORIUS (O.W.), PITTS (R.F.) - Excretion and reabsorption of sodium and water in the adrenalectomized dog.- American Journal of Physiology, 159, 124, 1949.

ROWNTREE - Studies in Addison's disease.- J.A.M.A., 84, 23, 1925.

ROWNTREE, SNELL - Med. Klin., 21, 202, 1925.

SANDERSON - Renal function in Addison's disease.- Clin. Sc., 6, 197, 1948.

SIGUIER (F.), BAULIEU (E.E.), HIOCO (D.), BETOURNE (Cl.), ROBEL (P.), DUBOST (Ch.) - Premier cas français d'"hyperaldostéronisme primaire".- Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 5 et 6, 113, 1958.

SIMPSON (H.W.), KORENCHEVSKY (V.) - Histological changes in the kidneys of adrenalectomized rats.- Journal Path. and Bact., 40, 483, 1935.

SIMPSON (S.A.), TAIT (J.F.), WETTSTEIN (A.), NEHER (R.), Von EUW (J.), REICHSTEIN - Isolierung eines neues kristallisierten Hormon aus Nebennieren, mit besonders hohen Wirksamkeit auf den Mineralstoffwechsel.- Experientia, 9, 333, 1953.

STAHL, ATCHLEY, LOEB - Observations on adrenal insufficiency.- Journal of clinical Investi-

gation, 15, 41, 1936.

STERN (T.N.), COLE (V.V.), BASS (A.C.), OVERMAN (R. R.) - Dynamic aspects of sodium metabolism in experimental adrenal insufficiency using radioactive sodium.- American Journal of Physiology, 164, 437, 1951.

TALBOTT (J.H.), PECORA (L.J.), MELVILLE (R.S.), CONSOLAZIO (W.V.) - Renal function in patients with adrenal insufficiency secondary to pituitary pan hypofunction.- Journal of clinical Investigation, 21, 107, 1942.
